

Aus der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

# Pathophysiologie und Therapie von Sepsis-assoziierten Gerinnungsstörungen

P. Knöbl

**Schlüsselwörter:** Blutgerinnung – Sepsis – Multiorganversagen – Endothel – disseminierte intravasale Gerinnung.

**Keywords:** Blood coagulation – sepsis syndrome – multi-organ failure – endothelium – disseminated intravascular coagulation.

**Zusammenfassung:** Sepsis und septischer Schock sind sehr komplexe und dynamische Zustandsbilder. Bei diesen heterogenen klinischen Syndromen wird durch eine systemische Reaktion auf eine Infektion oder durch andere Auslöser eine Kaskade von Regelsystemen aktiviert: Toxine – Leukozyten – Zytokine – Entzündungsmediatoren – Endothelzellen – Gerinnungsaktivierung – intravasale Fibrinablagerung – Mikrozirkulationsstörung – Organschäden. Multiorganversagen und Sepsis stehen daher in engem pathophysiologischen Zusammenhang. Dabei treten Gerinnungsstörungen unterschiedlichster Ausprägung auf: von simpler Gerinnungsaktivierung mit passagerem Anstieg von Aktivierungsmarkern (D-Dimer), ähnlich einer Akutphasenreaktion, bis hin zur ausgeprägten disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie und extrem schlechter Prognose. Dieser Artikel faßt die pathophysiologischen Mechanismen dieser Störungen zusammen, zeigt die notwendige Labordiagnostik und die Differentialdiagnosen und diskutiert verschiedene Therapieoptionen mit besonderem Augenmerk auf neue Behandlungsoptionen.

(Wien. Med. Wschr. 2002;152:559–563)

## Pathophysiology and Treatment of Coagulation Disorders Septic Patients

**Summary:** Sepsis and septic shock are very complex and dynamic clinical syndromes. A systemic response to an infection or other triggers can induce a cascade consisting of toxins – leukocytes – cytokines – mediators of inflammation – endothelial cell dysfunction – activation of blood coagulation – intravascular fibrin deposition – alteration of microcirculation, resulting in a damage of organs. Multi organ failure and sepsis are therefore tightly connected. The associated disturbances of blood coagulation range between a simple activation of coagulation with a transient increase of activation markers (i. e. D-dimer), similar to an acute-phase reaction and full blown disseminated intravascular coagulation with consumption coagulopathy. This article summarizes these pathophysiological mechanisms, shows available diagnostic tools and differential diagnoses, and discusses therapeutic options for sepsis and multi organ failure.

## Einleitung

Sepsis und septischer Schock sind komplexe, dynamische klinische Syndrome. Septischer Schock und Sepsis-induziertes Multiorganversagen sind die häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. In den USA werden pro Jahr

über 500 000 Sepsisfälle registriert, die Mortalität beträgt je nach untersuchter Population 25–75 % (4, 14). Trotz einer Vielzahl von Studien konnte in den letzten 40 Jahren scheinbar kein Fortschritt in Bezug auf eine Reduktion der Mortalität gemacht werden (13).

Eine Sepsis wird oft durch eine Infektion ausgelöst, kann aber auch durch andere Auslöser hervorgerufen werden (z. B. Trauma, Verbrennungen, etc.). Durch den unphysiologischen Zustand kritisch kranker Patienten wird die Entwicklung einer Infektion begünstigt und die systemische Antwort darauf fehlgesteuert, so daß ein *circulus vitiosus* entsteht, der schließlich in Organschäden mündet und oft zum Tod des Patienten führt (Abb. 1). Die Hämostase ist nur eines von vielen Organsystemen und physiologischen Regelkreisen, die bei einer systemischen Antwort im Rahmen einer Sepsis beeinflusst werden. Dieser Artikel beschreibt die wichtigsten Hämostaseveränderungen bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen, zeigt die dabei auftretenden diagnostischen und therapeutischen Probleme und gibt einen kritischen Überblick über neue therapeutische Ansätze.

## Gerinnungsaktivierung

Bei Infektionen kommt es immer auch zu einer Aktivierung der Hämostase. Über Entzündungsmediatoren wird eine Akutphasenreaktion ausgelöst und dadurch eine Endothelzell- und Gerinnungsaktivierung in Gang gesetzt, deren Ausmaß von einer simplen reversiblen Auslenkung einiger Laborparameter bis hin zur ausgeprägten disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) reichen kann.

Gewisse Infektionen sind häufiger mit klinisch relevanten Gerinnungsstörungen assoziiert: grampositive (z. B. Pneumokokken) und gramnegative (z. B. Meningokokken, E. Coli) bakterielle Infektionen, Viren (z. B. HIV, Varicella, Rubella, Arbo, Paramyxio, Marburg, Ebola), Parasiten (Malaria, Kala-Azar, etc.), und andere Infektionen (Candida, Histoplasma, Rickettsien). Einige dieser Erreger produzieren **Toxine** (z. B. Endotoxin = Lipopolysaccharid [LPS], Staphylokokken  $\alpha$ -Toxin, etc.), die eine Freisetzung der **Entzündungsmediatoren**

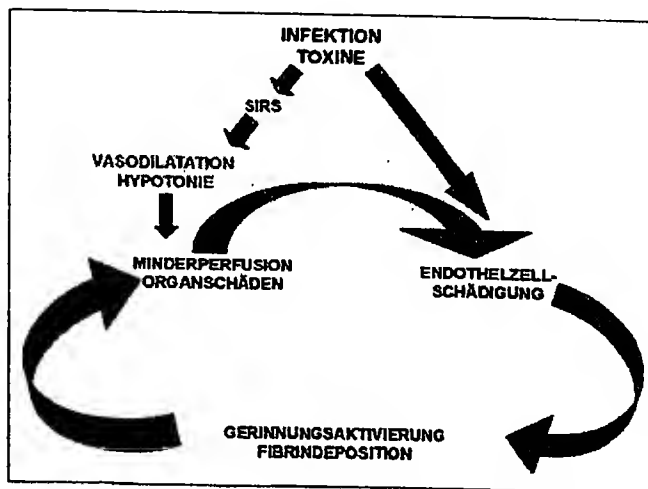


Abb. 1. *Circulus vitiosus* bei Infektionen, Sepsis und Multiorganversagen.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. P. Knöbl, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/4 02 69 30

E-mail: Paul.Knoeb1@akh-wien.ac.at

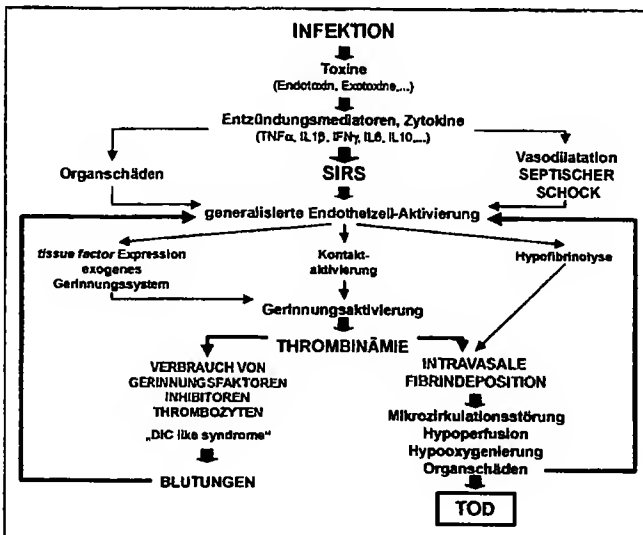


Abb. 2. Pathophysiologische Abläufe im Gerinnungssystem bei Infektionen und Sepsis.

(z. B. Tumor-Nekrosefaktor  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ], Interleukin 1 $\beta$  [IL 1 $\beta$ ], IL 6, Interferon  $\gamma$  [IFN $\gamma$ ]) bewirken. Es wird eine Vielzahl von Regelsystemen beeinflusst (Kinin-Kallikrein-System, Komplement, Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxan, etc.). Eine Aktivierung der Leukozyten führt zur Adhäsion an Endothelzellen und Freisetzung proteolytischer Enzyme (z. B. Elastase) (Abb. 2). Die dadurch entstehende „Entzündungsreaktion“ ist normalerweise auf den Ort der Infektion beschränkt und ruft dort die typischen Entzündungszeichen (Rötung, Erwärmung, Schwellung, Schmerz) hervor. Daneben treten auch die bekannten systemischen Laborbefunde einer Entzündung (Erhöhung von C-reaktivem Protein [CRP], Fibrinogen, Leukozyten, etc.) auf (14).

Vom „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) spricht man, wenn eine systemische Reaktion auf die Infektion (oder aber auf andere klinische Ereignisse, wie z. B. Trauma, Verbrennungen, Pankreatitis, Hypovolämie) auftritt, die durch 2 oder mehr der folgenden Kriterien (Körpertemperatur  $> 38^\circ\text{C}$  oder  $< 36^\circ\text{C}$ ; Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$ ; Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ; Leukozyten  $> 12 \text{ G/l}$  oder  $< 4 \text{ G/l}$  oder  $> 10\%$  Stabkernige) gekennzeichnet ist (1). Beim SIRS tritt eine systemische Mitbeteiligung auf, die zum Großteil nicht durch die Infektion selbst, sondern vielmehr durch die Auswirkungen der Entzündungsmediatoren und durch eine überschießende oder fehlgeleitete Antwort des Organismus bewirkt wird. Die dabei auftretende Vasodilatation/-paralyse führt zum **septischen Schock** (Sepsis-induzierte Hypotension oder Bedarf von Vasopressor-/Katecholamintherapie trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr plus Zeichen der Perfusionsstörung wie Laktatazidose, Oligurie oder akute Alteration des mentalen Status) (1). Schädigungen von Endorganen (**Organdysfunktion, Organversagen**) werden durch Mikrozirkulationsstörungen, direkte Zellschädigung und/oder interstitielles Ödem hervorgerufen.

Während der Akutphasenreaktion werden durch TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , Thrombin, LPS oder Hypoxie **Endothelzellen** aktiviert. Diese machen in ihrer Gesamtheit eine signifikante Oberfläche aus, die direkt mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt steht („Endothelzell-Organ“). Bei Aktivierung exprimieren Endothelzellen das „Gewebehromboplastin“ = **tissue factor (TF)**, den Aktivator des exogenen Teiles der Gerinnungskaskade (18). Außerdem werden die Eigenschaften der Endothelzellen so geändert, daß sie in ihrer Summe prokoagulatorisch und hypofibrinolytisch wirken: Ausschüttung von gerinnungswirksamen Faktoren (von-Willebrand-Faktor, F

VIII), Abspaltung von Thrombomodulin, Freisetzung von Plasminogenaktivator-Inhibitor, etc. (18, 22).

Durch die TF-Expression, den Kontakt des Blutes mit Kollagen und subendothelialen Strukturen und durch die Aggregation von Thrombozyten kommt es zur **Aktivierung des Gerinnungssystems**. Während des Ablaufes der Gerinnungskaskade entsteht Thrombin. Thrombin ist ein starker Aktivator von Thrombozyten und Endothelzellen und führt dadurch zu einer Verstärkung der Gerinnungsaktivierung, die letztlich zur Bildung von Fibringerinnseln und damit zur Fibrindeposition in der Mikrozirkulation führt (Abb. 2) (5). Gleichzeitig wird das fibrinolytische System, das unter physiologischen Bedingungen Mikrogerinnsel gleich wieder auflöst, durch Ausschüttung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI) aus dem Endothel herabreguliert, es kommt zur **Hypofibrinolyse** und dadurch zu längerer Persistenz des Fibrins in der Zirkulation (5, 19).

### Verbrauchskoagulopathie

Unter physiologischen Bedingungen wird eine Gerinnungsaktivierung durch Inhibitoren (Antithrombin III [AT III], Protein C und S, Tissue factor pathway inhibitor [TFPI], Serpine, etc.) gut kontrolliert. Bei der Mehrzahl aller Infektionen oder Sepsisepisoden ist daher die Gerinnungsaktivierung passager und nicht mit Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen assoziiert.

Wenn jedoch das Gleichgewicht der Hämostase gestört ist, z. B. in Situationen mit vorbestehenden Störungen der Gerinnung, bei Leberfunktionsstörungen, oder bei bestimmten Arten von Infektionen, reicht das inhibitorische Potential nicht aus, die Gerinnungsaktivierung überwiegt, und es kommt zur „**disseminierten intravasalen Gerinnung**“ (DIC). Zunächst treten thromboembolische Ereignisse und Zirkulationsstörungen auf. Die Neusynthese von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren ist insuffizient, sie werden verbraucht („**Verbrauchskoagulopathie**“), durch das entstehende Thrombin werden Thrombozyten aktiviert und ebenfalls verbraucht, und es kann eine beträchtliche Blutungsneigung auftreten (22).

In den Laborbefunden ist eine Verbrauchskoagulopathie durch Abfall von Fibrinogen, AT III und Thrombozytenzahl und durch einen Anstieg der Aktivierungsmarker (z. B. D-Dimer) gekennzeichnet. Die Ausprägung kann unterschiedlich sein (Abb. 3): es können lediglich passagere Zeichen (Abfall und Wiederanstieg von Fibrinogen und Thrombozytenzahl) auftreten, oder aber persistierende bzw. progrediente Gerinnungsstörungen, die einer spezifischen Therapie bedürfen.

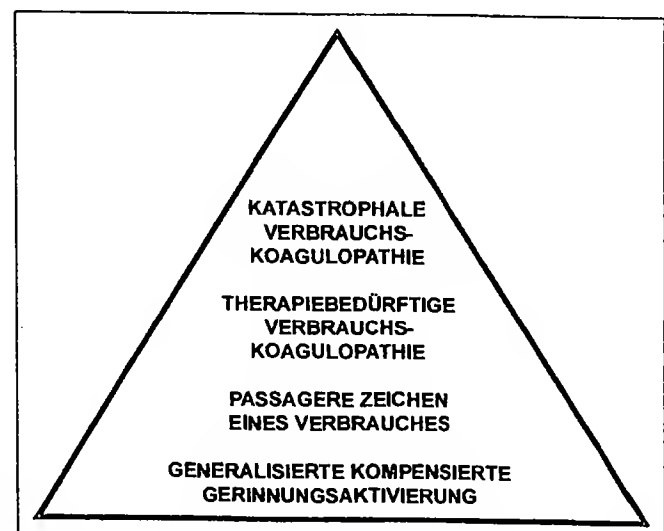


Abb. 3. Stufenmodell der Gerinnungsveränderungen bei Infektionen und Sepsis.

Selten jedoch sieht man das Bild einer fulminanten Verbrauchskoagulopathie, die sich innerhalb von Stunden entwickeln kann und trotz intensiver Therapie meist rasch zum Tod führt. Die Inzidenz einer DIC bei Sepsis wird in der Literatur je nach Definition von Sepsis und DIC zwischen 16–38 % und 30–70 % angegeben (4, 13).

### Labor

Es steht eine ganze Reihe von Labormethoden zur Verfügung, mit denen eine Gerinnungsaktivierung sehr sensitiv nachgewiesen werden kann. Die „**Aktivierungsmarker der Blutgerinnung**“, D-Dimer (Spaltprodukte von quervernetztem Fibrin), Thrombin-Antithrombin-III-Komplexe und Prothrombinfragment 1+2 sind bei fast jeder Infektion mehr oder weniger stark erhöht. Die Globaltests der Blutgerinnung (Prothrombinzeit [PTZ], aktivierte partielle Thromboplastinzeit [APTT], Fibrinogen und Thrombozytenzahl) sind meist normal. Im Zuge der Akutphasenreaktion kommt es auch zum Anstieg von Fibrinogen, F VIII, von-Willebrand-Faktor, Gewebeplasminogenaktivator und PAI (5).

Für den Nachweis einer Verbrauchskoagulopathie ist vor allem die **Dynamik** der Laborwerte entscheidend. Innerhalb weniger Stunden kann sich aus initial weitgehend normalen Gerinnungstests ein ungerinnbarer Zustand entwickeln, es sind daher engmaschige Laborkontrollen unabdingbar, um diese rasche Dynamik erfassen zu können. Ein paralleles Absinken von Thrombozyten und Fibrinogen sollte immer ein alarmierendes Zeichen sein. Aber auch ein scheinbar normaler Fibrinogenspiegel sollte immer in Relation zu anderen Akutphasenparametern (z. B. CRP) gesehen werden, um eine DIC nicht zu übersehen.

Problematisch kann die Differentialdiagnose einer Thrombopenie bei septischen Patienten sein. Neben der Verbrauchskoagulopathie, die durch ein (absolut oder relativ) erniedrigtes Fibrinogen leicht zu erkennen sein sollte, kann eine Thrombopenie bei septischen Patienten auch durch andere Mechanismen verursacht werden:

- Bei septischen Patienten ist die Inzidenz einer Heparin-induzierten Thrombopenie Typ II deutlich erhöht, neben dem Verlauf der Thrombozytenzahlen ist auch die Bestimmung der Heparin-Plättchenfaktor 4-Antikörper hilfreich (9),
- durch immunologische Reaktionen können bei manchen Infektionen (z. B. Virusinfekten) Autoantikörper gegen Thrombozytenantigene (z. B. GP IIb/IIIa oder GP Ib/IX) entstehen (Immunthrombopenie),
- eine mechanische Sequestrierung von Thrombozyten kann bei extrakorporalen Verfahren, z. B. bei kontinuierlicher Hämofiltration bei septischem Nierenversagen auftreten,
- auch durch metabolische oder toxische Prozesse, z. B. durch Antibiotika oder andere Medikamente, kann eine thrombozytäre Bildungsstörung auftreten.

Abnormale Gerinnungsparameter müssen jedoch nicht unbedingt durch eine DIC verursacht sein. Bei septischen Patienten können auch andere Ursachen für Gerinnungsstörungen vorliegen:

- bei Störungen der Leberfunktion ist die Synthese von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren vermindert, was sich zuerst in einer pathologischen PTZ, erst später in einer Verlängerung der APTT und in einem Absinken von Fibrinogen und AT III äußert. Andererseits ist ein Leberversagen durch die Kumulation von Stoffwechselendprodukten bei Ausfall des retikuloendothelialen Systems immer mit einer Gerinnungsaktivierung im Sinne einer latenten DIC assoziiert,
- ein Vitamin-K-Mangel kann durch Antibiotikagabe, unausgewogene künstliche Ernährung oder durch eine Beeinträchtigung der intestinalen Resorption hervorgerufen werden,
- immunologische, die Hämostase beeinflussende Phänomene können auftreten. So ist ein Sepsissyndrom in über 70 % mit der Entwicklung von Lupus-Antikoagulantien verbunden. Diese Autoantikörper gegen Phospholipid-

gebundene Proteine führen zu einer (klinisch nicht relevanten) Verlängerung von APTT und anderen Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests (23).

Gerinnungsbefunde bei Manifestation einer Sepsis haben auch eine gewisse Relevanz als **prognostische Parameter**: in einer Analyse von *Fourier* korrelierte der initiale AT-III-Spiegel signifikant mit dem Überleben von septischen Patienten, auch der Spiegel von Protein C ist mit der Mortalität bei Sepsis assoziiert (10, 15). Aufgrund dieser Daten wurde versucht, durch die Substitution dieser Inhibitoren die Prognose von septischen Patienten zu verbessern (siehe unten).

### Therapeutische Überlegungen

Die Therapie der Sepsis im allgemeinen und der Gerinnungsstörungen bei der Sepsis im besonderen stützte sich lange Zeit rein auf empirische Überlegungen, wobei oft in verzweifelten Situationen jede erdenkliche Therapie, die potentiell einen positiven Effekt haben könnte, eingesetzt wurde. In den letzten 10 Jahren wurden jedoch mehr als 6000 Patienten mit Sepsis und septischem Schock in zumindest 20 placebokontrollierte randomisierte Phase-III-Studien inkludiert. Viele der untersuchten Substanzen hatten sich in präklinischen Untersuchungen und in Phase-I- und -II-Studien als wirksam erwiesen. In praktisch allen gut kontrollierten Phase-III-Studien konnte dann jedoch keine signifikante Verbesserung der Mortalität von septischen Patienten nachgewiesen werden, obwohl es oft durchaus gelang, die Gerinnungsbefunde positiv zu beeinflussen. Somit konnte scheinbar in den letzten 40 Jahren kein signifikanter Fortschritt in der Therapie der Sepsis gemacht werden (13). Erst in letzter Zeit zeigten sich einige neue, erfolversprechende Ansätze (siehe später) (7).

Die Grundprinzipien der Gerinnungstherapie bei septischen Patienten beruhen auf 4 Säulen:

#### Prophylaxe

Patienten, bei denen aufgrund ihrer Allgemeinsituation das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis als hoch erachtet wird, sollten eine konsequente Antikoagulation bzw. Prophylaxe mit Standard- oder niedermolekularen Heparinen erhalten, um die Entwicklung einer septisch bedingten Koagulopathie möglichst zu verhindern. Obwohl dazu keine gut kontrollierten Studien vorliegen (evidence level II–III) wird diese Meinung allgemein akzeptiert, da die Prognose extrem schlecht wird, wenn die Hämostase erst einmal entgleist ist.

#### Beseitigung der Ursache, Allgemeinmaßnahmen

Die Beseitigung der Sepsisquelle ist für das Überleben der Patienten unbedingt notwendig, um den Stimulus, der die Gerinnungsstörung auslöst und in Gang hält, zu eliminieren. Chirurgische Interventionen und die ausreichende Gabe von Antibiotika sollten konsequent durchgeführt werden. Es sind natürlich auch alle notwendigen intensivmedizinischen Allgemeinmaßnahmen (Flüssigkeitszufuhr, Erythrozytentransfusionen, Katecholamine [Vasopressoren], maschinelle Beatmung) anzuwenden.

#### Sepsistherapie auf Ebene der Mediatoren und Zytokine

Zur Beeinflussung des Verlaufes einer Sepsis auf der Ebene von Toxinen, Mediatoren oder Zytokinen wurde eine ganze Reihe von Möglichkeiten untersucht (Abb. 4). Dazu wurden Tiermodelle erstellt, Studien an freiwilligen Probanden, oder klinische Studien unterschiedlicher Qualität durchgeführt. Unter anderem wurden folgende Substanzen getestet:

- Antikörper gegen Endotoxin,
- Kortison/Streßdosen und supranormale Dosen von Hydrokortison,
- Antikörper gegen TNF $\alpha$ ,
- TNF-Rezeptor,
- IL1-Rezeptor-Antagonisten,
- Pentoxifyllin,
- Antikörper gegen Bradykinin,
- Anti-Prostaglandin wirksame Substanzen.

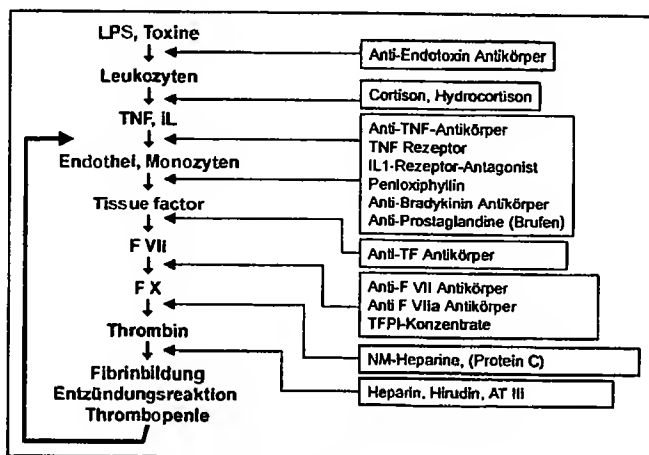


Abb. 4. Therapeutische Angriffsmöglichkeiten zur Behandlung der Sepsis und der damit verbundenen Gerinnungsstörungen.

In einigen Studien, vor allem in Tiermodellen, konnte eine gewisse Wirksamkeit einiger dieser Substanzen gefunden werden. In einigen Fällen konnte eine positive Beeinflussung bestimmter Laborparameter nachgewiesen werden, ein eindeutiger Benefit in bezug auf ein besseres Überleben von septischen Patienten konnte jedoch nicht erreicht werden.

Nachdem die Therapie mit höher dosierten Steroiden in verschiedenen Studien sogar eher eine Verschlechterung des Outcomes gebracht hatte, konnte erst in den letzten Jahren gezeigt werden, daß durch eine Substitution von Hydrokortison zur Korrektur der relativen adrenokortikalen Insuffizienz von septischen Patienten eine signifikant raschere Rückbildung der sepsisbedingten Organschäden und eine raschere Beendigung der Vasopressortherapie erzielt werden kann (3, 6). Aufgrund der geringen Patientenzahlen erreichte die Verbesserung des Überlebens nur die Grenze der Signifikanz, größere Studien laufen. Eigene Erfahrungen bestätigen diese Resultate.

### Beeinflussung des Gerinnungssystems

Auch durch eine Beeinflussung des Gerinnungssystems hat man versucht, sepsisbedingte Gerinnungsstörungen und Organschäden zu verbessern (Abb. 4). Dazu wurden folgende Ansätze gewählt, die zum Großteil eine Hemmung der Blutgerinnung zum Ziel hatten:

- Antikörper gegen Tissue-factor,
- Antikörper gegen F VII,
- Antikörper gegen F VIIa,
- Tissue factor pathway inhibitor-Konzentrate,
- Heparin, niedermolekulare Heparine,
- Hirudin,
- Antithrombin-III-Substitution in unterschiedlicher Höhe,
- Protein-C-Substitution,
- aktiviertes Protein C,
- Plasmainfusionen,
- Thrombozytenkonzentrate,
- Prothrombinkomplekxzentrate.

Auch hier hat sich gezeigt, daß in experimentellen Modellen (Tiermodelle, LPS-Modell bei gesunden Probanden) eine deutliche Beeinflussung der Gerinnungsaktivierung durch antikoagulatorische Maßnahmen oder durch Blockierung des Tissue factor pathways erzielt werden kann (20, 21). Bis heute wird an vielen Zentren die Substitution von AT III bei septischen Patienten mehr oder weniger routinemäßig gepflegt. Die bisher durchgeführten methodologisch einwandfreien Studien konnten zwar eine Besserung der Gerinnungswerte, jedoch keine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patienten zeigen (8, 11). Lediglich in einer Metaanalyse von gut kontrollierten Studien fand sich ein

grenzwertig besseres Überleben (12). Im Gegensatz dazu fand sich in einer rezenten großen (2300 Patienten), gut durchgeführten, kontrollierten, multizentrischen Studie (KyberSept-Studie) eindeutig ein fehlender Benefit, so daß zur Zeit für die Substitution von AT III keine klare Evidenz besteht (12, 16, 17). Nicht bestritten kann jedoch werden, daß es durch die Gabe von AT III-Konzentraten vor allem bei Patienten mit Zeichen einer DIC oft gelingt, diese abzuschwächen und die Gerinnungsbefunde wieder zu normalisieren.

Eine rezent große Studie, die die Gabe von rekombinantem aktiviertem Protein C bei Sepsis untersuchte (PROWESS-Studie), mußte nach einer Interimsanalyse abgebrochen werden, da die behandelten Patienten einen eindeutigen Überlebensvorteil hatten (2). Hier scheint sich eine erfolgversprechende Therapiemöglichkeit zu entwickeln, die jedoch erst in Folgestudien evaluiert werden muß.

### Zusammenfassung

Sepsis, Gerinnungsaktivierung, und Multiorganversagen sind eng miteinander verbunden. Durch die im Zuge einer Sepsis auftretenden systemischen Reaktionen kann die Funktion von Endorganen gestört werden. Hierbei steht das Gerinnungssystem im Mittelpunkt. Toxine und Zytokine schädigen die Endothelzellen, die daraufhin gerinnungsaktiv werden. Die Aktivierung des Gerinnungssystems führt zur intravasalen Fibrinablagerung und zu Störungen der Mikrozirkulation. Im schlimmsten Fall kann das Vollbild einer Verbrauchskoagulopathie auftreten.

Therapeutisch stehen die Beseitigung der Ursache, die Bekämpfung der Infektion, und supportive Maßnahmen im Vordergrund, die Behandlung der Gerinnungsstörung ist sekundär. Eine Prophylaxe mit Heparin vermindert bei Risikopatienten wahrscheinlich die Gerinnungsaktivierung und die damit verbundenen Folgen. Bei ausgebrochener Sepsis bringt eine Intervention auf Gerinnungsniveau keinen gesicherten Benefit, lediglich die Therapie mit aktiviertem Protein C scheint das Überleben zu verbessern. Eindeutig wirksam dürfte die Substitution mit Streß-Dosen von Hydrokortison sein, die Literatur dazu zeigt eine raschere Rückbildung der sepsisbedingten Organdysfunktion und der Katecholaminbedürftigkeit.

Aufgrund der Komplexität der bei der Sepsis ablaufenden Mechanismen muß die Diagnostik und die Therapie auf mehreren Ebenen ansetzen, die Heterogenität des Patientenkollektives macht die Durchführung von guten klinischen Studien schwer. Für die Zukunft sind neue diagnostische Möglichkeiten, auch auf molekularem Niveau, und neue therapeutische Ansätze zu erwarten.

### Literatur

- (1) Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, Glauser M, Parson P, Fisher CJ Jr, Reple JE: Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000;28: 232-235.
- (2) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Heiterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ: The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- (3) Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
- (4) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA* 1995;274: 968-974.
- (5) Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kümle B, Piper S: Changes of the hemostatic network in critically ill patients - is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgical patients? *Crit Care Med* 2000;28:445-450.
- (6) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.

- (7) Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, Calandra T, Cook D, Elbourne D, Marshall J, Nunn A, Opal S: New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:880-886.
- (8) Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U: Antithrombin III in patients with severe sepsis - A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intens Care Med* 1998;24:663-672.
- (9) Fabris F, Luzzatto G, Stefani PM, Girolami B, Cella G, Girolami A: Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica* 2000;85:72-81.
- (10) Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendryckx S, Charon C, Rime A, Marey A, Lestavel P: Septic shock, multi organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of AT III, protein C, protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-823.
- (11) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J: Double blind, placebo controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-888.
- (12) Fourrier F, Jourdain M, Tournays A: Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:38-43.
- (13) Friedman G, Silva E, Vincent J: Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-2086.
- (14) Glauser MP: Pathophysiologic basis of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000;28:4-8.
- (15) Hartmann DL, Helterbrand JD, Bernard GR: Protein C (PC) levels in sepsis: Association with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A708.
- (16) Knaub S, Keinecke HO, Juers M, Schindel F, Heinrichs H, Opal S: High-dose antithrombin III in patients with severe sepsis - the Kybersept trial. *Thromb Haemostasis Suppl.* July 2001, P523 (abstract).
- (17) Lechner K, Kyrle PA: Antithrombin III concentrates - are they clinically useful? *Thromb Haemostasis* 1995;73:340-348.
- (18) McGill SN, Ahmed NA, Christou NV: Endothelial cells: Role in infection and inflammation. *World J Surg* 1998;22:171-178.
- (19) Moalli R, Doyle JM, Tahhan HR, Hasan FM, Braman SS, Saldeen T: Fibrinolysis in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:287-293.
- (20) Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen JB, Knechtelsdorfer M, Stohlawetz P, Graninger W, Eichler HG, Speiser W, Jilma B: Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation* 1999;100:2485-2490.
- (21) Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen JP, Stohlawetz P, Eichler HG, Handler S, Speiser W, Jilma B: Lepirudin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Blood* 2000;95:1729-1734.
- (22) Taylor FB, Wada H, Kinasewitz G: Description of compensated and uncompensated disseminated intravascular coagulation (DIC) responses (non-overt and overt DIC) in baboon models of intravenous and intraperitoneal *Escheria coli* sepsis and in the human model of endotoxemia: Toward a better definition of DIC. *Crit Care Med* 2000;28:12-19.
- (23) Wenzel C, Stotzer B, Locker GJ, Laczika K, Quehenberger P, Kapiotis S, Frass M, Pabinger I, Knöbl P: Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med*, 2002;30:763-770.

## Mitteilungen

An der medizinischen Fakultät der Universität Wien wurde entsprechend den Bestimmungen des Universitätsorganisationsgesetzes die Lehrbefugnis erteilt als Universitätsdozent für



Augenheilkunde und Optometrie  
Dr. med. univ. Claudette Abela-Formanek

Chirurgie  
Dr. med. univ. Marek Ehrlich  
Dr. med. univ. Alfred Kocher

Gynäkologie und Geburtshilfe  
Dr. med. univ. Katharina Schuchter

Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde  
Dr. med. univ. Antonius C. Kierner

Immunologie mit besonderer Berücksichtigung der Immundermatologie  
Dr. med. univ. Franz Karthofer

Innere Medizin  
Dr. med. univ. Martin Aringer  
Dr. med. univ. Rolf Ziesche

Seitens des Medizinischen Dekanats der Universität Wien wird mitgeteilt, daß mit Entschlußung des Bundespräsidenten mit Wirksamkeit vom 1. September 2002 Herr Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Werner Sieghart zum Universitätsprofessor für Biochemische und Molekulare Pharmakologie des Nervensystems an der Universität Wien ernannt wurde.

Seitens des Medizinischen Dekanats der Universität Wien wird mitgeteilt, daß mit Entschlußung des Bundespräsidenten mit Wirksamkeit vom 1. Oktober 2002 Herr Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Roland Foisner zum Universitätsprofessor für Biochemie an der Universität Wien ernannt wurde.